Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Häufigkeit, Befundmuster und Bedeutung der extremen Hypochromie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE VOLL geb. Knör
aus Sigmaringen

1983

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Häufigkeit, Befundmuster und Bedeutung der extremen Hypochromie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE VOLL geb. Knör
aus Sigmaringen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Eggstein
2. Berichterstatter:	Frau Privatdozent Dr. E. Heidemann

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Mein besonderer Dank gehört Herrn Professor Dr. M. Eggstein für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. J. Bohner für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Mein Dank gebührt weiterhin Herrn Dr. R. H. Maulbetsch, durch dessen Vorbereitung mit der EDV-Anlage des Hauses die Untersuchung erst ermöglicht wurde und Herrn Dr. D. Schenzle vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0078

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung S. 1

2. Methodik S. 3

2.1. Patientengut und Statistik S. 3

2.2. Hämatologische und physikalisch-chemische Methoden S. 7

3. Ergebnisse S. 9

3.1. Häufigkeit der extremen Hypochromie S. 9

3.2. Ätiologie und prozentuale Verteilung S. 9

3.3. Geschlechts- und Altersverteilung S. 16

3.4. Klinisch-chemische Befunde S. 16

3.5. Statistische Berechnungen S. 24

4. Diskussion S. 28

4.1. Häufigkeit, Ätiologie und Prognose S. 28

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung S. 35

4.3. Befundmuster als ätiologischer Hinweis S. 36

5. Zusammenfassung S. 42

6. Anhang: Normalwerte und Abkürzungen S. 44

7. Literaturliste S. 45

8. Lebenslauf S. 52

1. Einleitung

Eine Beurteilung quantitativer Analyseergebnisse in der Medizin ist nur möglich, wenn diese mit exakt ermittelten Normalwerten verglichen werden. Am häufigsten wird als Normalbereich der Mittelwert plus/minus der zweifachen Standardabweichung der Meßwerte eines "gesunden Normalkollektivs" angenommen. Dieser Bereich erfasst rund 95 % aller Meßwerte (34).

Eine Reihe von Blutbestandteilen ist jedoch nicht normalverteilt. Bei diesen komplizierteren Verteilungstypen kann die Berechnung der Normalwertbereiche nur nach Transformation (log-normale Verteilung) oder mittels parameterfreier Methoden (Percentile) erfolgen (9,34). Doch auch bei Verwendung eines geeigneten statistischen Modells unterliegt die genaue Definition dessen, was noch normal und was schon pathologisch ist, zahlreichen Schwierigkeiten. So wird die Bestimmung des Normbereichs unter anderem durch die Auswahl der Stichprobe, die Bestimmungsmethode und die Präzision der verwendeten Analysemethode beeinflußt. Auf eine Grauzone von nicht eindeutig zuzuordnenden Meßergebnissen folgt der Bereich mit sicher pathologischen Werten. Jedes Analysenergebnis, das außerhalb der dreifachen Standardabweichung der Werte einer gesunden Population liegt, gilt als eindeutig pathologisch (29,34).

Anlaß für die vorliegende Untersuchung war die Frage, ob die Definition eines Extremwertbereichs bei Laborpara-

metern sinnvoll ist und damit für klinische Belange von Bedeutung sein kann. Der Begriff "Extremwert" wird hier nicht als Ausreißer im Sinne der Plausibilitätskontrolle (12) verstanden, sondern als echter Meßwert am Ende einer Verteilungsskala. Je nach Art der Verteilung der Meßdaten ist eine Begrenzung durch eine mehrfache Standardabweichung oder ein Percentil denkbar.

Als Modell diente der Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (HbE).
Hypochromie der Erythrozyten ist keine Diagnose, sondern ein Symptom, das ätiologisch und pathogenetisch vielschichtig ist. Jedesmal jedoch resultiert sie aus einer Störung der Hämoglobinbildung und damit einer Minderausstattung der Erythrozyten an rotem Blutfarbstoff (33). Zur Synthese des Hämoglobins im Erythroblasten werden Aminosäuren zur Globinherstellung, sowie Eisen und Protoporphyrin zur Bildung des Häms benötigt. Eine Störung der Hämoglobinbildung kann damit an sehr verschiedenen Stellen eintreten, sei es, daß einzelne Bausteine fehlen, oder der Synthesevorgang fehlerhaft abläuft (33). Nicht immer ist dabei die Hypochromie mit einer Anämie verbunden. So ist der HbE-Wert bei der Polyzythämie häufig erniedrigt, weil die Erhöhung der Hämoglobinkonzentration wenigenr stark ausgeprägt ist als die Vermehrung der Erythrozyten (16).

Wir versuchten folgende Fragen zu beantworten:

1. Hat eine Abgrenzung von "extrem" pathologischen gegenüber pathologischen HbE-Werten klinische Relevanz in Bezug auf
   a) die Ätiologie der Hypochromie und
   b) die Prognose der Erkrankung ?
2. Welche Befundmuster klinisch-chemischer und hämatologischer Daten sind für extreme Hypochromien unterschiedlicher Ätiologie charakteristisch ?

2. Methodik

2.1. Patientengut und Statistik

Im Rahmen des diagnostischen Informationssystems der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen werden seit 1969 zahlreiche somatische und alle biochemischen Befunde mit einer elektronischen Datenverarbeitungsanlage (Prozeßrechner IBM 1800) dokumentiert (7). Die vorliegende Untersuchung basiert auf dieser Datei.

Das Verteilungsdiagramm sämtlicher gemessener HbE-Werte eines Klinikjahrgangs zeigt keine Normalverteilung (Abbildung 1). Als Grenzen verwendeten wir daher nicht die Standardabweichung, sondern Percentile (10). Als Extremwerte definierten wir alle Meßergebnisse, die auf oder unterhalb des Percentils 1 liegen. Dies entspricht

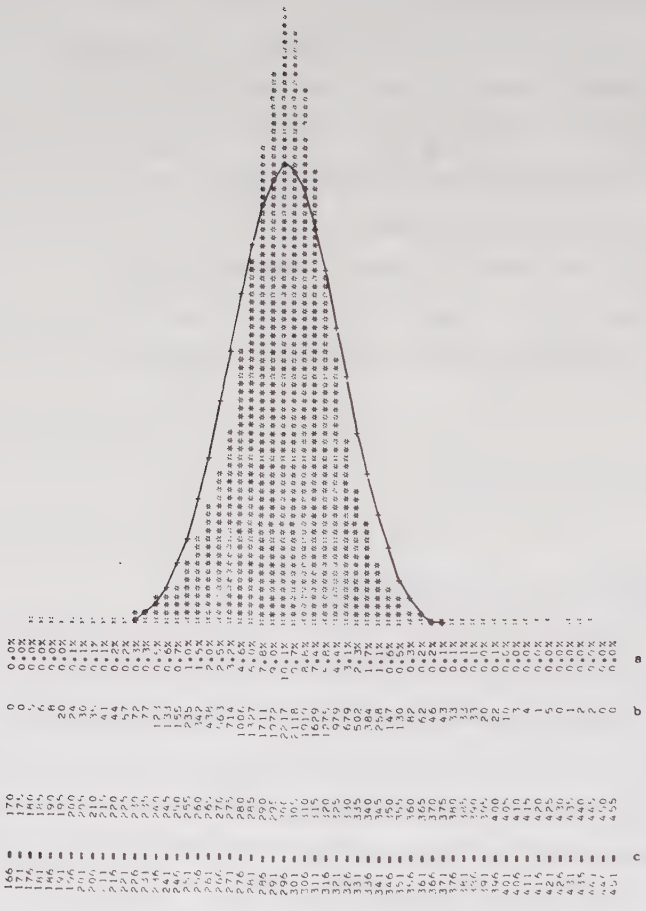


Abbildung 1: Verteilung sämtlicher gemessenen HbE-Werte eines Jahrgangs unserer Klinik.
a) prozentuale Verteilung
b) Verteilung in Absolutzahlen
c) HbE-Werte mit je 0,5 pg Schrittweite
Eingezeichnet ist die Normalverteilungskurve, die sich rechnerisch aus den Werten ergibt.

einem HbE-Wert ≤ 23 pg. Wir verwendeten demnach die Daten aller Patienten der Klinikjahrgänge 1973 -1976, bei denen mindestens einmal ein HbE-Wert von 23 pg oder weniger gemessen worden war.

Anhand der Abschlußdiagnose erfolgte die Unterteilung der Patienten auf Grund der Ätiologie ihrer Hypochromie. Die Einteilung in zwei Haupt- und mehrere Untergruppen entstand in Anlehnung an H. D. Wallers Aufgliederung der hypochromen Anämien (37; siehe Tab. 1).
Folgende Kriterien waren ausschlaggebend für die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen:

A 1 Resorptionsstörung: eindeutig nachgewiesen

A 2 Innerer Eisenmangel: chronische Entzündung oder Malignom diagnostiziert; kein Blutverlust festgestellt

A 3 Polyzythämie diagnostiziert

A 4 Renale Anämie: chronische Nierenerkrankung

A 5 Blutung: anamnestisch, klinisch und/oder laborchemisch nachgewiesen

A 6 Unklar, mit Hypoferrämie: die Hypochromie läßt sich ätiologisch anhand der Krankenakten den Gruppen A 1-5 nicht zuordnen

B 1 Sideroachrestische Anämie diagnostiziert

B 2 Thalassämie: alpha-Thalassämie: HbH in der Hb-Elektrophorese nachgewiesen,
beta-Thalassämie: HbA_2 > 3 %

B 3 Unklar, ohne Hypoferrämie: die Hypochromie läßt sich ätiologisch anhand der Krankenakten den Gruppen B 1-2 nicht zuordnen.

Tabelle 1: Einteilung der Hypochromien nach Ätiologie

Gruppe A: Hypochromie mit Hypoferrämie

1. Resorptionsstörung
2. Innerer Eisenmangel
   a) chron. Entzündung
   b) Malignom
3. Polycythaemia vera
4. Renale Anämie
5. Blutung
6. Unklare Hypochromie

Gruppe B: Hypochromie ohne Hypoferrämie

1. Sideroachrestische Anämie
2. Thalassämie
3. Unklare Hypochromie

Für rechnerische Vergleiche zwischen diesen Gruppen verwendeten wir stets das arithmetische Mittel. Zur Berechnung kamen die erstgemessenen Werte nach stationärer Aufnahme der einzelnen Patienten, da spätere Meßergebnisse häufig durch die Therapie verändert waren. Da die Gruppe B 1 nur durch einen Patienten vertreten war, wurde sie für die Auswertung nicht berücksichtigt.
Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels einer Rechenanlage des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

2.2. Hämatologische und physikalisch-chemische Methoden

Von der EDV-Anlage der Medizinischen Klinik wurden für alle ermittelten Patienten mit HbE-Werten $\leq$ 23 pg folgende Parameter mitausgedruckt: MCV, Erythrozytenzahl, Hb, Serumeisen, EBK, LDH, Bilirubin, $alpha_2$-Globuline, gamma-Globuline.

Erythrozytenzahl, Hb, HbE und MCV wurden mit einem Coulter-Counter Modell "S" (Coulter Electronics, Krefeld) bestimmt. Dabei werden Erythrozyten, Hb und MCV direkt gemessen, während der HbE-Wert aus Erythrozytenzahl und Hb-Wert errechnet wird.

Die Retikulozyten wurden nach Anfärben mit Brillant-kresylblau-Lösung mikroskopisch ausgezählt.

Die Bestimmung des Serumeisens erfolgte auf einem Autoanalyzer SMA 12/60 der Firma Technicon, Frankfurt/M. Sie basiert auf der automatisierten Methode von Giovanello, di Benedetto, Palmo und Peters (18) und der manuellen Methode von Stookey (36).

Die EBK-Werte wurden photometrisch mit einem Reagentiensatz der Firma Hoffmann La Roche, Grenzach-W. ermittelt.

Die LDH-Aktivität wurde nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (11) auf einem Eppendorf-Enzymautomaten bestimmt.

Das Gesamtbilirubin wurde nach der Methode von Jendrassik und Grof in modifizierter Ausführung (17) auf dem Autoanlyzer SMA 12/60 gemessen.

Für die Serumelektrophorese wurden Acetatfolien und Kammern der Firma Boskamp, Hersel benutzt.

Die Hb-Elektrophorese wurde auf Membranfolien der Firma Sartorius, Göttingen und in Kammern der Firma Beckman, München erstellt.

Die Haptoglobinbestimmung erfolgte nach der Methode von Jayle mittels Peroxydasetitration und radialer Immunodiffusion (Partigenplatten, Behringwerke).

3. Ergebnisse

3.1. Häufigkeit der extremen Hypochromie

Von den vier Klinikjahrgängen 1973-76 wurden 247 Patienten ermittelt, die eine Hypochromie mit HbE-Werten ≤ 23 pg aufwiesen. Durch Mehrfacherfassung bei wiederholtem stationären Aufenthalt wurde die Gesamtzahl um 44 verringert. Übrig blieben 203 Patienten. Das entspricht bei 20 716 Patienten von vier Jahrgängen rund 1 % des Gesamtkrankenguts der Klinik.
Zur Auswertung kamen 197 Krankenakten, da sechs nicht verfügbar waren.

3.2. Ätiologie und prozentuale Verteilung

Die Gruppenzuteilung der Patienten laut Abschlußdiagnose ist in Tabelle 2 aufgeführt. Um genauer differenzieren zu können, teilten wir die Gruppe A 2 (Innerer Eisenmangel) weiter auf in die Untergruppen A 2a (Chron. Entzündung) und A 2b (Malignom).
Da sich die Gruppen A 2 (Innerer Eisenmangel) und A 5 (Blutung) zum Teil überschnitten, hielten wir folgende Unterteilung der Gruppe A 5 für sinnvoll:

A 5 I Blutung und chron. Entzündung
A 5 II Blutung und Malignom
A 5 III Blutung anderer Genese

Tabelle 2: Auflistung der 197 Patienten mit extremer Hypochromie nach Ätiologie

Gruppe A: Hypochromie mit Hypoferrämie

A 1 Resorptionsstörung: 7 Patienten (4 ♀ , 3 ♂)

3 Morbus Crohn
2 Magenresektion nach Billroth II
1 Gluteninduzierte Sprue
1 Familiäre, kongenitale Eisenresorptionsstörung

A 2 Innerer Eisenmangel: 63 Patienten (42 ♀ , 21 ♂)

a) Chron. Entzündung: 35 Patienten (25 ♀ , 10 ♂)

13 Chronische Polyarthritis
5 Tuberkulose
3 Kollagenose
3 Morbus Crohn
3 Osteomyelosklerose
2 Chronische Hepatitis
1 Colitis ulcerosa
1 Chronisch carnefizierende Pneumonie
1 Unklares periodisches Fieber
1 Morbus Paget
1 Psoriasis vulgaris arthropatica
1 Generalisierte Entzündung mit Mykobakterien

b) Malignom: 28 Patienten (17 ♀ , 11 ♂)

16 Carcinom
6 Sarkom
3 Morbus Hodgkin
2 Myelose
1 Melanom

A 3 Polycythaemia vera: 14 Patienten (5 ♀ , 9 ♂)

A 4 Renale Anämie: 10 Patienten (7 ♀ , 3 ♂)

5 Chronische Pyelonephritis
3 Diabetische Nephropathie
1 Maligne Nephrosklerose
1 Chronische Glomerulonephritis

A 5 Blutung: 42 Patienten (26 ♀ , 16 ♂)

I Blutung und chronische Entzündung
15 Patienten (9 ♀ , 6 ♂)

5 Colitis ulcerosa
4 Morbus Crohn
3 Osteomyelosklerose
1 Chronische Polyarthritis
1 Leberzirrhose
1 Chronische Hepatitis

II Blutung und Malignom: 5 Patienten (1 ♀ , 4 ♂)

3 Coloncarcinom

1 Magencarcinom

1 Morbus Hodgkin

III Blutung anderer Genese: 22 Patienten (16 ♀ , 6 ♂)

7 Ulcera duodeni et ventriculi

4 Menorrhagie

3 Hiatusgleithernie

2 Antikoagulantienabusus

1 Hämorrhoiden

1 Echinokokkus alveolaris

1 Rezidivierende Nachblutungen nach chirurgischem Eingriff

1 Colondivertikulose

1 Bronchuspolyp

1 Morbus Werlhoff

A 6 Unklare Hypochromie mit Hypoferrämie:

29 Patienten (21 ♀ , 8 ♂)

10 Eisenmangelanämie

9 Vitium cordis

3 Diabetes mellitus

3 Hypertonie

2 Vorbereitung zur Skoliose-Operation

1 Hyperkoagulabilität unklarer Genese

1 Verdacht auf Pilzvergiftung

Gruppe B: Hypochromie ohne Hypoferrämie

B 1 Sideroachrestische Anämie: 1 Patient (♂)

B 2 Thalassämie: 17 Patienten (9 ♀ , 8 ♂)

14 Beta-Thalassaemia minor

1 Beta-Thalassaemia intermedia

1 Alpha-Thalassaemia minor

1 S-Thalassaemia minor

B 3 Unklare Hypochromie ohne Hypoferrämie

14 Patienten (7 ♀ , 7 ♂)

3 Diabetes mellitus

3 Vitium cordis

2 Ulcus duodeni

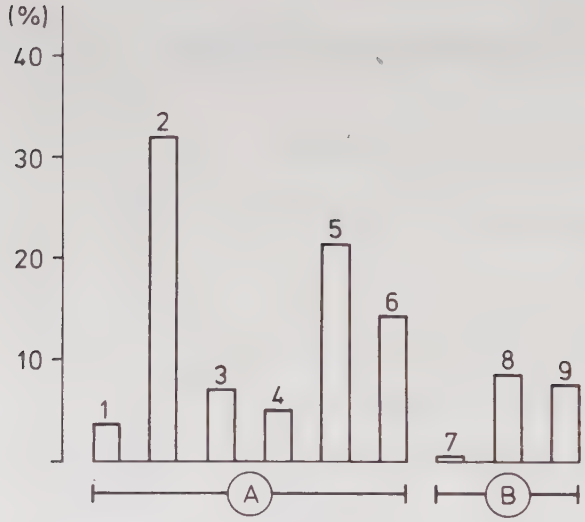
2 Hypochrome Anämie

1 Myogelose

1 Pulmonale Hypertonie bei Skoliose

1 Fleischvergiftung

1 Irritables Colon



1.Resorptionsstörung [3,6%]
2.Entzündung u.Malignom [32,0%]
3.Polyzythämie [7,1%]
4.Renale Anämie [5,1%]
5.Blutung [21,3%]
6.Unklar [14,2%]
7.Sideroachrestische Anämie [0,5%]
8.Thalassämie [8,6%]
9.Unklar [7,6%]

Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Gruppen.

A: Hypochromie mit Hypoferrämie

B: Hypochromie ohne Hypoferrämie

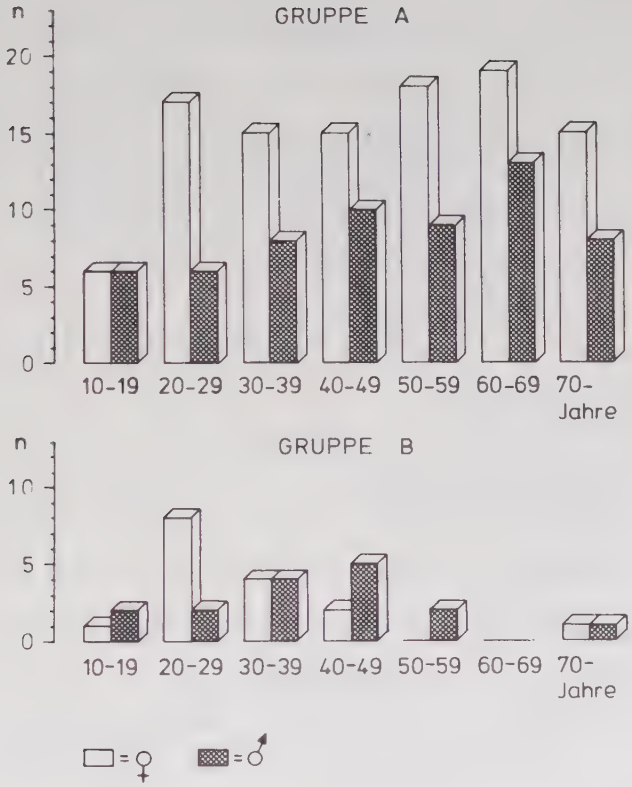


Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe A (n=165) und Gruppe B (n=32)

3.3. Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechtsverteilung zeigt insgesamt ein Überwiegen der weiblichen Patienten mit 62 % gegenüber 38 % männlichen Patienten. Bei der Aufschlüsselung nach Altersklassen bilden in Gruppe A (mit Hypoferrämie) außer bei den 10 bis 20-jährigen stets die Frauen die Mehrheit. In Gruppe B (ohne Hypoferrämie) dagegen ist das Verhältnis männlich zu weiblich 1 : 1 (Abb. 3).

3.4. Klinisch-Chemische Befunde

Eisenbindungskapazität:

a) Freie und totale EBK erhöht:
   Gruppe A 3 Polyzythämie
   Gruppe A 4 Renale Anämie
   Gruppe A 5 Blutung
   Gruppe A 6 Unklar, mit Hypoferrämie
b) Freie EBK erhöht, totale EBK normal:
   Gruppe A 1 Resorptionsstörung
c) Freie und totale EBK normal:
   Gruppe A 2 Innerer Eisenmangel
   Gruppe B 2 Thalassämie
   Gruppe B 3 Unklar, ohne Hypoferrämie

(Siehe Abbildung 4)

Die EBK der Gesamtgruppe A 5 (Blutung) schlüsselten wir weiter auf nach den drei Untergruppen

A 5 I Blutung und chron. Entzündung

A 5 II Blutung und Malignom

A 5 III Blutung anderer Genese.

Hier zeigte sich, daß die erhöhte totale EBK der Gesamtgruppe im Wesentlichen durch die Untergruppe A 5 III zustande kommt. Die Gruppen A 5 I und A 5 II weisen normale oder an der unteren Grenze der Norm stehende Werte auf (siehe Abbildung 5).

Serumeiweißelektrophorese

Als Index für eine Entzündung betrachteten wir das Verhalten der alpha$_2$- und gamma- Globulin-Fraktion einiger Gruppen. Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, daß die alpha$_2$- und gamma-Globulin-Werte der Gruppen A 5 III (Blutung anderer Genese) und A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie) etwa gleich um den Normbereich verteilt sind, während sie für die Gruppe A 2 (Innerer Eisenmangel) weit ins Pathologische streuen (siehe Abbildung 6).

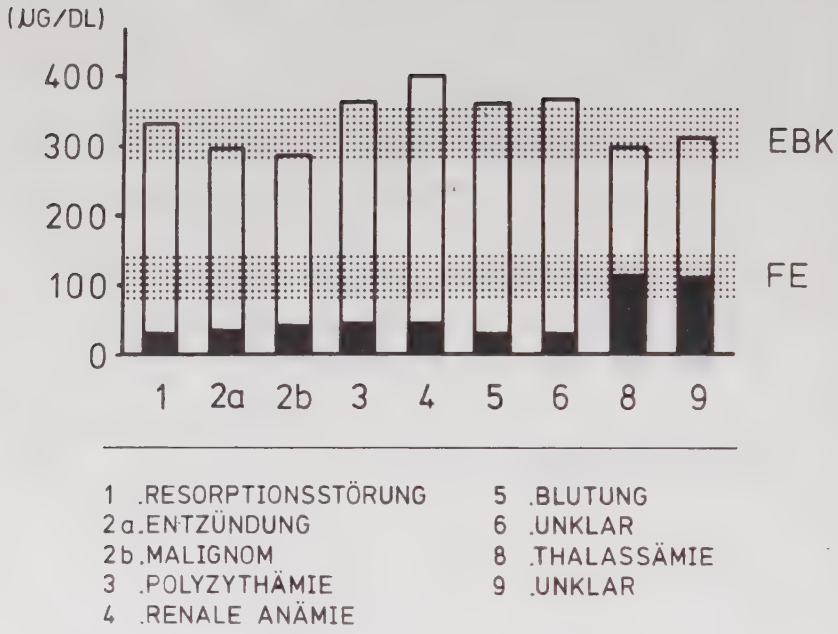
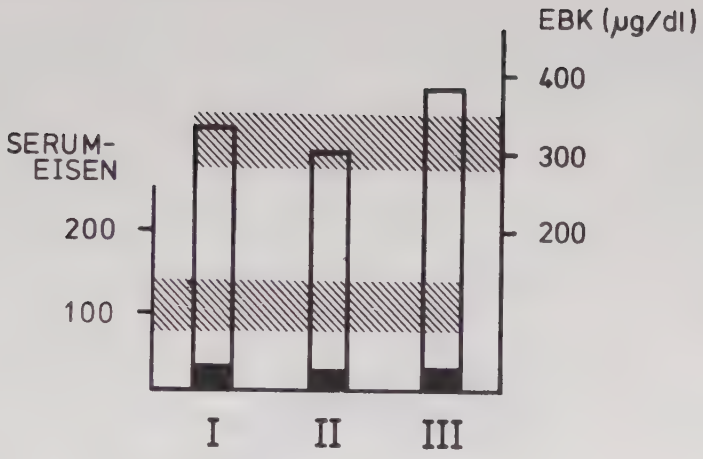


Abbildung 4: Serumeisen und Eisenbindungskapazität bei den einzelnen Patientengruppen. Die Normbereiche sind als gepunktete Querstreifen eingezeichnet.
Schwarzes Kästchen: Serumeisenspiegel
Weißes Kästchen: Freie EBK
Schwarzes + weißes Kästchen: Totale EBK



I: BLUTUNG UND ENTZÜNDUNG
II: BLUTUNG UND MALIGNOM
III: BLUTUNG

Abbildung 5: Serumeisen und Eisenbindungskapazität bei den drei Untergruppen der Gruppe A 5 (Blutung). Die Normbereiche sind schraffiert eingezeichnet.
Schwarzes Kästchen: Serumeisenspiegel
Weißes Kästchen: Freie EBK
Schwarzes + weißes Kästchen: Totale EBK

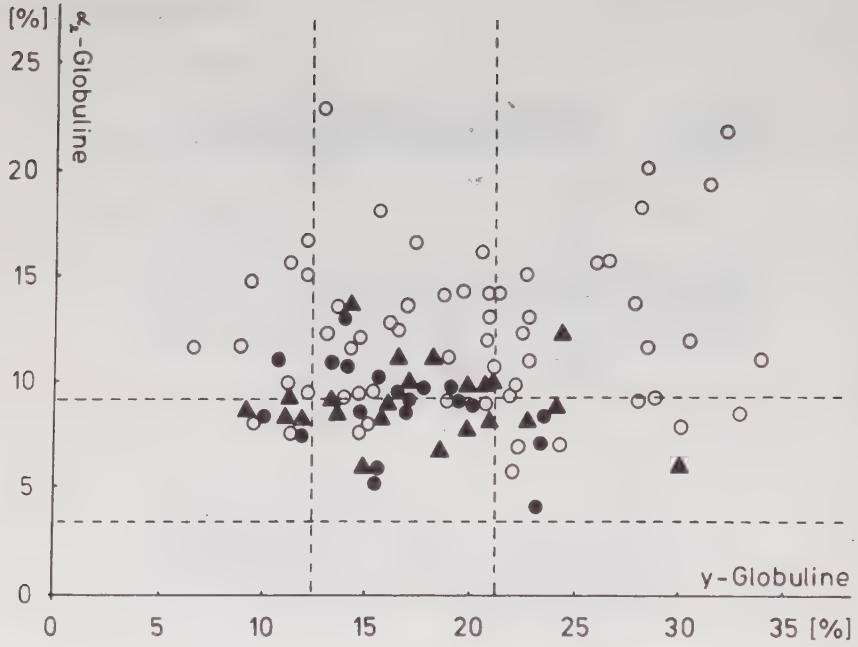


Abbildung 6: Verteilung der alpha$_2$- und gamma-Globuline bei den Gruppen:

- ○ Innerer Eisenmangel (A 2)
- ● Blutung ohne Entzündung oder Malignom (A 5 III)
- ▲ Unklar, mit Hypoferrämie

Der Normbereich ist jeweils mit gestrichelten Linien eingezeichnet.

Hämoglobin und Serumeisen

Die graphische, funktionale Darstellung von Hämoglobin und Serumeisen verschiedener Gruppen ergibt drei Verteilungsfelder:

1. Hb normal bis erniedrigt,
   Serumeisen normal bis erhöht:
   - Gruppe B 2 (Thalassämie)
   - Gruppe B 3 (Unklar, ohne Hypoferrämie)

2. Hb normal bis erhöht,
   Serumeisen erniedrigt:
   - Gruppe A 3 (Polyzythämie)

3. Hb erniedrigt,
   Serumeisen erniedrigt:
   - Gruppe A 2 (Innerer Eisenmangel)
   - Gruppe A 5 III (Blutung ohne Entzündung oder Malignom)
   - Gruppe A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie).

(Siehe Abbildung 7)

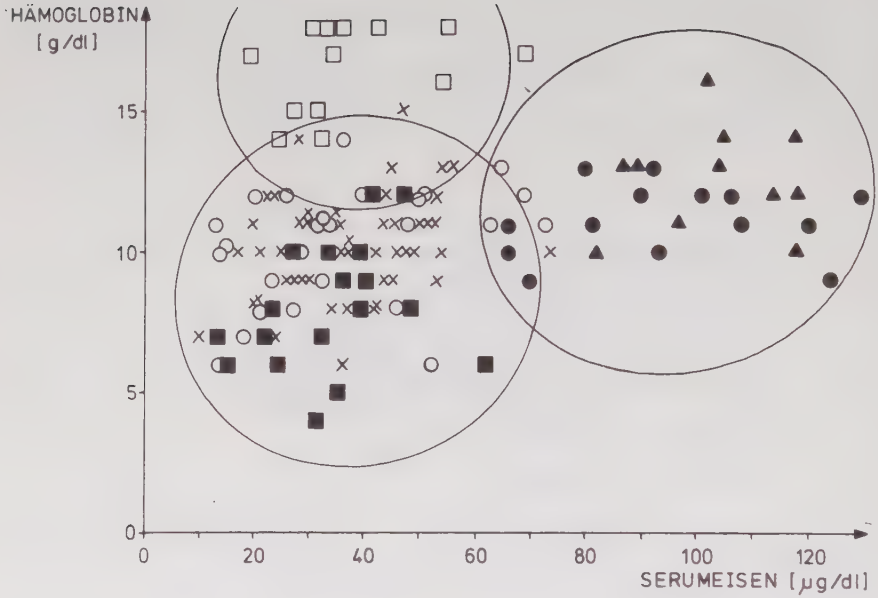


Abbildung 7: Verteilung der Eisen- und Hb-Werte bei den Gruppen:

- ✕ Innerer Eisenmangel (A 2)
- □ Polyzythämie (A 3)
- ■ Blutung ohne Entzündung oder Malignom (A 5III)
- ○ Unklar, mit Hypoferrämie (A 6)
- ● Thalassämie (B 2)
- ▲ Unklar, ohne Hypoferrämie

Eingezeichnet sind drei verschiedene Verteilungsfelder.

Tabelle 3: Vergleich einiger Daten von Patienten der Gruppen B 2 und B 3.

	Thalassämie (B 2)	Unklar (B 3)
Hb-Elektrophorese	pathologisch	normal oder nicht bestimmt
Erythrozytenzahl	$\bar{x}$ = 5,45 mio/ul s = 0,6	$\bar{x}$ = 6,61 mio/ul s = 0,8
Hämolysezeichen	bei 8 von 17 = 47 %	bei 3 von 14 = 21 %
Aus Mittelmeerraum	13 von 17 = 76 %	10 von 14 = 71 %

Als Hämolyseparameter dienten LDH, Serumbilirubin und Retikulozytenzahl. Haptoglobin als weiterer Parameter wurde nur bei wenigen Patienten bestimmt und konnte daher nicht zum Vergleich herangezogen werden. Eine Hb-Elektrophorese wurde bei zwei Patienten der Gruppe B 3 durchgeführt.

3.5. Statistische Berechnungen

3.5.1. Korrelationen

Rechnerisch wurden folgende acht Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen korreliert: HbE, MCV, Erythrozytenzahl, Hb, Serumeisen, EBK, LDH, Bilirubin.
Dabei ergab sich eine positive Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten zwischen 0,8 und 1 für:

HbE und MCV bei den Gruppen:

- A 1 (Resorptionsstörung)
- A 4 (Renale Anämie)
- A 5 (Blutung)
- B 2 (Thalassämie)
- B 3 (Unklar, ohne Hypoferrämie)

Erythrozytenzahl und Hb bei den Gruppen:

- A 2 (Innerer Eisenmangel)
- A 4 (Renale Anämie)
- A 5 (Blutung)
- A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie)
- B 3 (Unklar, ohne Hypoferrämie)

3.5.2. Einfache multivariate Varianzanalyse

Mit Berechnungen nach dem Scheffé-Test sollte herausgefunden werden, durch welche Parameter sich die einzelnen Gruppen eindeutig voneinander unterscheiden. Den Ergebnissen liegt ein Signifikanzniveau von 5 % zugrunde.
Es unterscheiden sich durch

Serumeisen: Gruppe B 2 (Thalassämie) von allen A-Gruppen (mit Hypoferrämie)

Hämoglobin: Gruppe A 3 (Polyzythämie) von den Gruppen
- A 2a (Chron. Entzündung)
- A 2b (Malignom)
- A 4 (Renale Anämie)
- A 5 (Blutung)
- A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie)
- B 2 (Thalassämie)

Erythrozytenzahl:

Gruppe A 3 (Polyzythämie) von den Gruppen
- A 2a (Chron. Entzündung)
- A 4 (Renale Anämie)
- A 5 (Blutung)
- A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie)

In einem Overall-Test, in den acht verschiedene Parameter gleichzeitig eingingen, wurden die einzelnen Gruppen nochmals miteinander verglichen. Die Parameter waren:

1 HbE	5 Serumeisen
2 MCV	6 EBK
3 Erythrozytenzahl	7 LDH
4 Hb	8 Bilirubin

Es ergab sich folgendes Bild:

A 1 - A 2a: $p < 0{,}556$	A 2b - A 6 : $p < 0{,}004$
A 1 - A 2b: $p < 0{,}305$	A 2b - B 2 : $p < 0{,}001$
A 1 - A 3 : $p < 0{,}001$	A 2b - B 3 : $p < 0{,}001$
A 1 - A 4 : $p < 0{,}071$	A 3 - A 4 : $p < 0{,}001$
A 1 - A 5 : $p < 0{,}105$	A 3 - A 5 : $p < 0{,}001$
A 1 - A 6 : $p < 0{,}357$	A 3 - A 6 : $p < 0{,}001$
A 1 - B 2 : $p < 0{,}001$	A 3 - B 2 : $p < 0{,}001$
A 1 - B 3 : $p < 0{,}003$	A 3 - B 3 : $p < 0{,}001$
A 2a - A 2b: $p < 0{,}803$	A 4 - A 5 : $p < 0{,}782$
A 2a - A 3 : $p < 0{,}001$	A 4 - A 6 : $p < 0{,}099$
A 2a - A 4 : $p < 0{,}016$	A 4 - B 2 : $p < 0{,}001$
A 2a - A 5 : $p < 0{,}001$	A 4 - B 3 : $p < 0{,}001$
A 2a - A 6 : $p < 0{,}003$	A 5 - A 6 : $p < 0{,}031$
A 2a - B 2 : $p < 0{,}001$	A 5 - B 2 : $p < 0{,}001$
A 2a - B 3 : $p < 0{,}001$	A 5 - B 3 : $p < 0{,}001$
A 2b - A 3 : $p < 0{,}001$	A 6 - B 2 : $p < 0{,}001$
A 2b - A 4 : $p < 0{,}051$	A 6 - B 3 : $p < 0{,}001$
A 2b - A 5 : $p < 0{,}007$	B 2 - B 3 : $p < 0{,}047$

Die Nullhypothese Gruppe X = Gruppe Y wird mit der Irrtumswahrscheinlichkeit p zurückgewiesen.

Beispiel: Die These " A 5 = B 2 " ist mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 $^{0}/_{00}$ zu verwerfen.

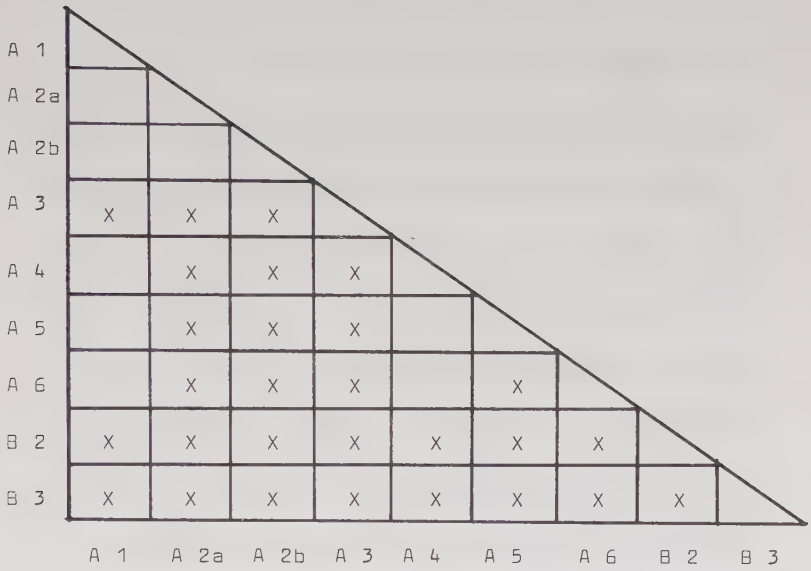


Tabelle 4: Gruppen, die sich im Overall-Test signifikant unterscheiden ($p < 5\ \%$).

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit, Ätiologie und Prognose

Hypochromie der Erythrozyten ist bei klinischen Laboruntersuchungen ein häufiger Befund. Von 20 716 Patienten der Klinikjahrgänge 1973-76 wurde bei 11,6 % ein HbE-Wert unter 27 pg gemessen. Mehrfachaufnahmen einzelner Personen sind hierbei nicht berücksichtigt, wodurch die Gesamtzahl wahrscheinlich etwas zu hoch angesetzt ist. Weiterhin ist zu beachten, daß die vorliegenden Daten von einem stationären internistischen und damit vorselektionierten Patientengut einer Universitätsklinik stammen. Trotz dieser Einschränkungen bleibt die Hypochromie jedoch ein häufig anzutreffendes Symptom einer Blutbildungsstörung, das bei einer Vielzahl von verschiedenen Krankheiten zu finden ist. Auch durch die Abgrenzung einer "extremen" Hypochromie (1 % des Gesamtkrankenguts) ließ sich kein einheitliches Krankheitsbild herausschälen. Bei 197 Patienten mit HbE-Werten unter 23 pg waren 51 verschiedene Hauptdiagnosen gestellt worden (siehe Tabelle 2). Obwohl die Hypochromie häufig nur ein Zufallsbefund war und nicht unmittelbar mit der Haupterkrankung zusammenhing, ist dennoch die Vielfältigkeit der Ätiologie zu erkennen. Der Vergleich dieser Diagnosen mit den Angaben anderer Autoren über die Ursache

hypochromer Anämien zeigt eine große Übereinstimmung (20, 33, 37). Offenbar gibt es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Krankheitsbildern, die mit extrem niedrigen HbE-Werten einhergehen und solchen mit nur mäßig ausgeprägter Hypochromie. Da sich unsere Fragestellung nicht nur auf die hypochromen Anämien, sondern ganz allgemein auf das Symptom "Hypochromie" bezieht, erhalten wir ein geringfügig erweitertes Spektrum an Krankheiten. So erscheint in unserer Einteilung zusätzlich die Gruppe der Polyzythämiekranken, die zwar hypochrom, aber nicht anämisch sind (siehe Abbildung 7).

Relativ groß war in dem untersuchten Kollektiv der Anteil an Patienten mit innerem Eisenmangel (32 %), bei dem keine Blutung festgestellt worden war. Frick (14) beschreibt demgegenüber den chronischen Blutverlust als Ursache der Anämien mit erniedrigtem Serumeisen in über 95 % der Fälle. Auch Lee et al. (27) nennen Hämorrhagien als den bedeutendsten Faktor in der Entwicklung einer Hypoferrämie. Es kann natürlich nicht ausgeschlossen werden, daß bei einem Teil der von uns untersuchten Patienten schon vor der stationären Aufnahme Blutverluste aufgetreten waren. In der multivariaten Varianzanalyse unterscheiden sich jedoch die Gruppen A 2 (Innerer Eisenmangel) und A 5 (Blutung) signifikant voneinander ($p < 0{,}003$).

Man kann hieraus schließen, daß zwei pathogenetisch verschiedene Arten von Hypochromie vorliegen. Trotzdem überschneiden sich die beiden Gruppen teilweise. Dies wird deutlich durch die weitere Aufgliederung der Gruppe A 5:

A 5 I Blutung und chronische Entzündung (z. B. Colitis ulcerosa)

A 5 II Blutung und Malignom (z. B. Coloncarcinom)

A 5 III Blutung anderer Genese (z. B. Magenulkus)

Offenbar steht hier jeweils der blutungsbedingte Eisenmangel im Vordergrund, sonst wäre diese eindeutige Differenzierung von der Gruppe A 2 (Innerer Eisenmangel) nicht zu erklären.

Die Gruppe mit renaler Anämie (A 4) unterscheidet sich ebenfalls signifikant von der Gruppe A 2 ($p < 0{,}016$ für A 2a bzw. $p < 0{,}051$ für A 2b), obwohl auch die Nierenerkrankungen überwiegend chronisch entzündlicher Natur waren. Ungewöhnlich ist bei diesen Patienten die stark ausgeprägte Hypochromie. Von verschiedenen Autoren wird die nephrogene Anämie als normochrom oder leicht hypochrom beschrieben (21, 24, 26). Es muß bei den untersuchten Patienten also ein weiterer Faktor hinzukommen, wie z. B. alimentärer Eisenmangel oder chronischer Blutverlust. Kubanek (24) bemerkt in diesem Zusammenhang, daß die Blutverluste durch Dauerdialyse und diagnostische Blutentnahmen nicht vernachlässigt werden dürften. Auch würden latente Blutungen

aus dem Magen-Darm-Trakt und Genitalbereich bei einem Drittel bis zu der Hälfte der Patienten die renale Anämie verstärken. Tatsächlich besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A 4 (Renale Anämie) und A 5 (Blutung). Unter Dauerdialyse standen 2 von 10 Patienten der Gruppe A 4.

Eine Differenzierung der Gruppe A 1 (Resorptionsstörung) von anderen Gruppen war durch die Varianzanalyse nicht möglich. Bei den unterschiedlichen Ursachen für eine Störung der enteralen Resorption (siehe Tabelle 2) ist hier auch keine pathogenetische Einheitlichkeit der Hypochromien zu erwarten. Zusätzlich erschwerte die geringe Anzahl der Patienten (n = 7) eine statistisch signifikante Aussage.

Überraschend hoch war der Anteil an Polyzythämiekranken mit 7,1 % des untersuchten Kollektivs. Frick (16) erwähnt zwar, daß der Färbeindex bei der Polyzythämie oft erniedrigt sei durch die unterschiedliche Erhöhung von Erythrozytenzahl und Hämoglobin, doch die starke Ausprägung der Hypochromasie dürfte damit allein nicht zu erklären sein. Man muß in diesen Fällen an einen zusätzlichen Blutverlust denken, wie er etwa durch therapeutischen Aderlaß entstanden sein könnte. Außerdem ist ein Ulcus pepticum als mögliche Blutungsquelle denkbar, das bei der Polyzythämie gehäuft auftreten

soll (13, 16). Die Gruppenzuteilung war bei diesem Krankheitsbild eindeutig. Auch in der statistischen Varianzanalyse unterscheidet sich die Gruppe A 3 (Polyzythämie) signifikant von allen anderen. Die differenzierenden Parameter sind Erythrozytenzahl und Hämoglobin, was laut Definition der Krankheit selbstverständlich ist.

Leider war eine sideroachrestische Anämie bei den untersuchten Patienten nur einmal diagnostiziert worden (Gruppe B 1). Ein statistischer Vergleich mit anderen Gruppen war damit nicht möglich. Heilmeyer (19) prägte den Begriff der sideroachrestischen Anämie und unterschied zwischen der idiopathischen und symptomatischen Form. Als gemeinsame Symptome führte er folgende Pathologika an:

1. Hypochromie
2. Hypersiderinämie
3. Eisentherapie-refraktäres Verhalten
4. Vermehrung der Erythropoese im Knochenmark
5. Vermehrung der Sideroblasten im Knochenmark
6. Eiseneinbau in den Erythrozyten vermindert
7. Siderose der Leber und anderer Organe

In vorliegender Arbeit wird die Diagnose "Sideroachrestische Anämie" nur im engeren Sinne (8) verwendet, d. h. für die idiopathische Form.

Als symptomatische sideroachrestische Anämie kann man die Thalassämie bezeichnen (38). Die Patientengruppe mit dieser Erkrankung (Gruppe B 2) ist in unserer Untersuchung durch eine pathologische Hb-Elektrophorese definiert. Bei einer Vermehrung von HbA_2 auf über 3 % oder der Anwesenheit von HbH gilt die Diagnose als gesichert (5, 28, 30). 76 % der Patienten aus Gruppe B 2 (Thalassämie) stammen nachweisbar aus dem Mittelmeerraum. Bei den übrigen 24 % läßt sich die Abstammung nicht aus den vorhandenen Unterlagen ersehen. Durch die zunehmende Bevölkerungsfluktuation und die hohe Anzahl von Gastarbeitern aus mediterranen Ländern hat die Thalassämie auch in der BRD differentialdiagnostische Bedeutung erlangt.

Nicht mit Sicherheit geklärt war die Ursache der Hypochromie in jedem fünften Fall. Für dieses Kollektiv bildeten wir zwei Gruppen: Unklare Hypochromie mit (A 6) und ohne (B 3) Hypoferrämie. Nach Durchsicht der Unterlagen ergab sich, daß die diagnostischen Möglichkeiten überwiegend nicht ausgeschöpft worden waren. So bestand bei mehreren Patienten der Gruppe B 3 der Verdacht auf eine Thalassämie, ohne daß dieser durch eine Hb-Elektrophorese bestätigt worden wäre. Dies ist verständlich, da die Diagnose "Thalassaemia minor" keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht und im Allgemeinen einen Nebenbefund darstellt.

Bei zwei Patienten der Gruppe B 3 war die Hb-Elektrophorese normal ausgefallen. Bemerkenswert ist der ebenfalls sehr große Anteil an Patienten aus dem Mittelmeerraum in dieser Gruppe (71 %).

In der Gruppe A 6 sammeln sich alle Patienten mit Hypoferrämie, deren Hypochromie ätiologisch nicht mit Sicherheit abgeklärt wurde. Bei 13 der 29 Personen konnte nach probatorischer Eisengabe ein Retikulozyten- und Hämoglobinanstieg beobachtet werden. In drei Fällen lehnten die Patienten eine weiterführende Diagnostik ab, und bei drei Gastarbeitern wurde der Verdacht auf eine Thalassämie mit zusätzlichem Eisenmangel geäußert. Statistisch unterschied sich die Gruppe signifikant von allen anderen bis auf Gruppe A 1 (Resorptionsstörung) und A 4 (Renale Anämie).

Bei 12 Patienten aus den beiden Gruppen mit unklarer Hypochromie (A 6 und B 3) lautete die Hauptdiagnose "Vitium cordis". Acht davon hatten Erythrozytenzahlen von über 5,2 mio/ul. Ebenso wiesen zwei Patienten mit Skoliose eine leichte Polyglobulie auf. Die Vermutung liegt nahe, daß hier in der Entwicklung der Hypochromie eine Parallele zur Polyzythaemia vera zu sehen ist. Unklar bleiben dennoch die extrem niedrigen HbE-Werte, da die Polyglobulie nie sehr ausgeprägt war und eine Blutungsanämie durch therapeutischen Aderlaß hier eher unwahrscheinlich ist.

Für die Prognose der verschiedenen Erkrankungen ist der HbE-Wert ohne Bedeutung. So kann sich selbst eine extreme Hypochromie wieder völlig normalisieren, wenn z. B. eine chronische Blutungsquelle saniert wird. Andererseits wird für den Verlauf einer Carcinomerkrankung eine begleitende Hypochromie keine wesentliche Rolle spielen.

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie in der Literatur mehrfach beschrieben (3, 14, 31, 37), überwiegen auch in der vorliegenden Untersuchung bei den Patienten mit Hypoferrämie zahlenmäßig die Frauen. Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt in Gruppe A (mit Hypoferrämie) 1 : 1,8. Beveridge et al. (6) fanden in ihrer Studie sogar ein Verhältnis von 1 : 3,8 vor. Dabei konnten sie bei den Frauen einen deutlichen Gipfel der hypochromen Anämien im gebärfähigen Alter feststellen, während sich bei den Männern eine kontinuierliche Zunahme mit fortschreitendem Alter zeigte.
In vorliegender Untersuchung war auf der männlichen Seite ebenfalls ein leichter Anstieg der Hypochromien mit zunehmendem Alter zu verzeichnen; bei den Frauen aber fand sich eine gleichmäßige Verteilung über sämtliche Altersgruppen. Dieses Ergebnis überrascht nicht, wenn man die prozentuale Verteilung der Gruppen nach

Ätiologie betrachtet (Abbildung 2). Bei einem Drittel aller Patienten bestand ein innerer Eisenmangel - d. h. chronische Entzündungen und Malignome, die vor allem in höheren Altersstufen anzutreffen sind. Der Anstieg der Hypochromien mit zunehmenden Lebensjahren dürfte damit zu erklären sein. Bei den Frauen kommt hierzu nun die Anfälligkeit für Eisenmangelanämien im gebärfähigen Alter durch physiologische Blutverluste, wodurch die gleichmäßige Verteilung über alle Altersklassen resultieren könnte.
Nicht zu erklären ist jedoch das konstante Überwiegen der weiblichen Patienten in allen Altersgruppen. Vergleichsweise dazu war das Geschlechtsverhältnis aller Patienten der Klinikjahrgänge 1973-76 mit 2727 Männern gegenüber 2587 Frauen eindeutig umgekehrt. In Gruppe B (ohne Hypoferrämie) ist das Verhältnis männlich zu weiblich mit 1 : 1 ausgewogen. Wegen der geringen Patientenzahl (n = 32) ist die Differenzierung nach Altersklassen nicht aussagekräftig.

4.3. Befundmuster als ätiologischer Hinweis

Störungen im Eisenhaushalt und die daraus resultierende mangelhafte Erythropoese stellen bei der Pathogenese der Hypochromien den bedeutendsten Faktor dar. So beträgt in vorliegender Untersuchung der Anteil an Patienten mit Hypoferrämie (Gruppe A) 83 %.

Dementsprechend fand auch Bel (4) bei 410 Patienten mit hypochromer Anämie in 90 % der Fälle ein erniedrigtes Serumeisen. Beveridge et al. (6) konnten in ihrer Studie sogar bei 98 % der Patienten mit hypochromer Anämie (n = 378) eine Hypoferrämie feststellen. Heilmeyer (20) und Waller (37) teilen die hypochromen Anämien ein nach den Störungsmöglichkeiten im Eisenhaushalt des menschlichen Organismus. Sie unterscheiden dabei grundsätzlich zwischen Hypo- und Hypersiderinämie bzw. zwischen hypochromen Anämien mit und ohne Eisenmangel.

Den ersten wichtigen Hinweis auf die Pathogenese einer Hypochromie liefert somit die Bestimmung des Serumeisenspiegels. Ist dieser normal oder erhöht, liegt eine Eisenverwertungsstörung im weitesten Sinne vor. Differentialdiagnostisch kommt hier eine sideroachrestische Anämie und vor allem eine Thalassämie in Betracht (37). Durch die pathologische Hb-Elektrophorese ist letztere eindeutig nachzuweisen (5, 23, 28, 35). Schwierig zu beurteilen sind die Fälle mit unauffälliger Hb-Elektrophorese. So betont Rowley (35), daß die tatsächliche Häufigkeit der Beta-Thalassaemia minor mit normalem Hb-A_2 völlig unbekannt sei (sog. silent carriers).

Auch die seltenere Alpha-Thalassämie ist nicht immer sicher zu diagnostizieren, denn nur in manchen Fällen bilden sich Tetramere aus überschüssigen ß-Ketten,

die dann als HbH nachweisbar sind.

Uns interessierte, ob sich für die Thalassämie-Gruppe (B 2) retrospektiv eine charakteristische Konstellation von verschiedenen Laborparametern finden ließe, und ob daraus Rückschlüsse auf die unklaren Hypochromien aus Gruppe B 3 (ohne Hypoferrämie) gezogen werden könnten.

Es ergab sich folgendes Bild:

Bei den Patienten beider Gruppen lagen die Erythrozytenzahlen stets über 5 mio/ul (siehe Tabelle 3), während sie bei den A-Gruppen (außer bei Polyzythämie) meist erheblich niedriger waren. Auch die Hämoglobinwerte waren im Mittel höher als bei den Gruppen mit Hypoferrämie und lagen nie unter 9 g/dl. Ähnliche Feststellungen machten Klee et al. (23) in ihrer Untersuchung über differentialdiagnostische Kriterien zwischen Eisenmangelanämie und Thalassaemia minor. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß eine hohe Erythrozytenzahl äußerst charakteristisch für die Thalassämie sei, und die Hb-Werte bei dieser Erkrankung selten unter 9 g/dl lägen. Da diese Kriterien auch für Gruppe B 3 zutreffen, verstärkt sich der Verdacht auf eine identische Ätiologie der Gruppen B 2 (Thalassämie) und B 3 (Unklar, ohne Hypoferrämie). In der statistischen Varianzanalyse ergibt sich allerdings ein signifikanter Unterschied ($p < 0,047$) zwischen den beiden Gruppen.

Die selten vorkommende Idiopathische Sideroachrestische

Anämie war auch in vorliegender Untersuchung nur einmal vertreten. Hier sind differentialdiagnostisch vor allem die stärkere Organsiderose und das charakteristische Muster der Erythrozytenporphyrine von Bedeutung (38).

Bei erniedrigtem Serumeisen sind die ätiologischen Möglichkeiten für eine Hypochromie zahlreich. Eine renale Anämie (die erst bei fortgeschrittenem Nierenleiden auftritt) oder eine Polyzythaemia vera sind relativ einfach nachzuweisen bzw. auszuschließen. Auch bei einer Resorptionsstörung ist die Grunderkrankung meist bekannt oder kann mit Hilfe spezifischer Tests festgestellt werden. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet jedoch oft die Unterscheidung zwischen chronischem Blutverlust und/oder innerem Eisenmangel.
Hier gibt die Eisenbindungskapazität einen wichtigen Hinweis. In vorliegender Untersuchung hat sich bestätigt, daß diese bei chronischem Blutverlust ohne Entzündung oder Malignom in der Regel erhöht ist (siehe Abbildung 5). Die Werte bei innerem Eisenmangel hingegen liegen im unteren Normbereich oder sind erniedrigt (siehe Abbildung 4).
Die BSG werteten wir nicht aus, weil sie zu unspezifisch und bei ausgeprägter Anämie ohnehin beschleunigt ist (20).

Die Serumeiweißelektrophorese liefert eine etwas differenziertere Information. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, sind die $alpha_2$- und/oder gamma-Globuline bei innerem Eisenmangel im Allgemeinen vermehrt.
In unklaren Fällen ist die Bestimmung des retikulären Speichereisens von Bedeutung. Bei echtem Eisenmangel sind auch die Reservoire erschöpft, während bei innerem Eisenmangel im Knochenmark vermehrt Sideroblasten und -zyten zu finden sind (8, 25, 31). Die vergleichsweise aufwendige Knochenmarkspunktion zur Beurteilung des Speichereisens kann neuerdings durch die radioimmunologische Bestimmung des Serumferritins ersetzt werden. Der Serumferritinspiegel soll dabei direkt mit der Menge des gespeicherten Eisens im Organismus korrelieren (1, 22, 32).
Wir versuchten, anhand der verfügbaren Daten retrospektiv einen Hinweis auf die Ätiologie der Hypochromien bei Gruppe A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie) zu erhalten.
Die EBK war bei diesen Patienten meistens erhöht (siehe Abbildung 5), was gegen einen chronisch entzündlichen Prozeß oder eine Malignomerkrankung spricht. Die Verteilung der Werte für $alpha_2$- und gamma-Globuline entspricht in Abbildung 6 derjenigen von Gruppe A 5 III (Blutung ohne Entzündung oder Malignom). Eine Bestimmung des Knochenmarkeisens wurde leider zu selten durchgeführt, um die Ergebnisse hier zu vergleichen.

In der statistischen Varianzanalyse war der Unterschied zu Gruppe A 2a (chronische Entzündung) mit $p < 0{,}003$ und zu Gruppe A 2b (Malignom) mit $p < 0{,}004$ hochsignifikant. Im Vergleich mit Gruppe A 5 (Blutung) wurde die Nullhypothese ebenfalls verworfen allerdings nur mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}031$.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hypochromien der Gruppe A 6 (Unklar, mit Hypoferrämie) überwiegend durch einen "echten" Eisenmangel bedingt sein dürften. Dafür spricht auch der große Anteil an Frauen in dieser Gruppe (21 ♀ , 8 ♂) und der prompte Retikulozytenanstieg nach Eisenzufuhr bei einem Großteil der Patienten.

5. Zusammenfassung

Abschließend lassen sich folgende Ergebnisse darstellen:

5.1. Eine Abgrenzung von extrem pathologischen gegenüber pathologischen HbE-Werten hat

a) keine klinische Relevanz in Bezug auf die Ätiologie einer Hypochromie.
Die Entwicklung einer Hypochromie der Erythrozyten kann sehr unterschiedliche Ursachen haben. Auch bei den "extremen" Hypochromien mit HbE-Werten unter 23 pg läßt sich keine einheitliche Pathogenese erkennen.
Häufig fanden sich diese sehr niedrigen HbE-Werte bei chronisch entzündlichen Prozessen und Malignomen. Bei 32 % der untersuchten Patienten (n = 197) lag eine solche Erkrankung mit innerem Eisenmangel vor, während ein chronischer Blutverlust nur bei 21 % festgestellt wurde.
Differentialdiagnostische Bedeutung hat inzwischen auch in der BRD die Thalassämie erlangt. Sie wurde bei dem untersuchten Patientenkollektiv in 9 % gesichert diagnostiziert - die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich noch höher.

Mit 7 % relativ häufig vertreten war die Polyzythaemia vera.

b) keine klinische Relevanz in Bezug auf die Prognose der Erkrankung.

5.2. Charakteristische Befundmuster klinisch-chemischer und hämatologischer Daten bei extremen Hypochromien fanden sich für folgende ätiologischen Gruppen:

a) Innerer Eisenmangel

Erniedrigtes Serumeisen bei normaler bis erniedrigter EBK, pathologische Serumeiweißelektrophorese (alpha$_2$- und/oder gamma-Globulin-Fraktion).

b) Chronischer Blutverlust

Erniedrigtes Serumeisen bei erhöhter EBK, normale Serumeiweißelektrophorese.

c) Polyzythaemia vera

Erniedrigtes Serumeisen bei normaler bis erhöhter EBK, Erythrozytenzahl erhöht, Hämoglobin normal bis erhöht.

d) Thalassaemia minor

Serumeisen normal bis erhöht, EBK normal, Hämoglobin über 9 g/dl, Erythrozytenzahl über 5 mio/ul.

6. Anhang: Abkürzungen und Normalwerte

$Alpha_2$-Globuline	3,6 - 9,2 %
Bilirubin	bis 1,3 mg/100 ml
EBK (Eisenbindungskapazität)	280 - 350 µg/100 ml
Erythrozytenzahl	4,0 - 5,2 mio/µl
Gamma-Globuline	12,4 - 21,2 %
Hb (Hämoglobin)	13 - 16 g/100 ml
HbE (mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten)	27 - 34 pg
LDH (Laktat-Dehydrogenase)	70 - 240 IE/L
MCV (mittleres korpuskuläres Volumen)	80 - 98 μ^3
Retikulozytenzahl	5 - 15 °/oo
Serumeisen	80 - 140 µg/100 ml

7. Literaturliste

(1) ADDISON, G. M., BEAMISH, M. R., HALES, C. N., HODGKIN, M., JACOBS, A., LLEWELLIN, P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. J. clin. Path. 25, (1972), 326.

(2) BAINTON, D. F. and FINCH, C. A. The diagnosis of iron deficiency anemia. Am. J. Med. 37, (1964), 62-70.

(3) BEGEMANN, H., RASTETTER, J., KABOTH, W. Die Anämien. In: Klinische Hämatologie, Stuttgart: Thieme 1975.

(4) BEL, A. Les anêmies hypochromes de l'adulte. Paris: Baillière et fils 1959.

(5) BETKE, K. Das Hämoglobin und die Hämoglobinanomalien. In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II/1, Berlin: Springer 1968.

(6) BEVERIDGE, B. R., BANNERMAN, R. M., EVANSON, J. M., WITTS, L. J. Hypochromic anemia. Q. J. Med. 34, (1965), 145-161.

(7) BOCK, H. E. und EGGSTEIN, M. Diagnostik-Informationssystem. Berlin: Springer 1973.

(8) BRÜSCHKE, G., DIETZE, F., VOIGT, D. Untersuchungen über das Verhalten der Siderocyten und Sideroblasten bei verschiedenen Anämieformen. Schweiz. Med. Wschr. 38, (1966), 1256-59.

(9) BÜTTNER, H. Präzisierung von Normalwertbereichen. In: Optimierung der Diagnostik, Berlin: Springer 1970.

(10) CLAUS, G. und EBNER, H. Grundlagen der Statistik. Frankfurt/M: H. Deutsch 1972.

(11) DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE Empfehlungen. Z. klin. Chemie u. klin. Biochemie 8, (1970) 658-660.

(12) EGGSTEIN, M. und LUDWIG, U. Befundmustererkennung. In: Optimierung der Diagnostik, Berlin: Springer 1973.

(13) FRICK, P. G. Zur Differentialdiagnose der Polycythämie. Schweiz. med. Wschr. 10, (1961), 300-303.

(14) FRICK, P. G. Eisenmangelanämien und Pseudoeisenmangelanämien, ein altes Problem in neuer Sicht. Praxis 36, (1962), 890-892.

(15) FRICK, P. G. Eisenstoffwechsel und Anämien. Schweiz. med. Wschr. 38, (1966), 1244-1248.

(16) FRICK, P. G. Laboratoriumsbefunde bei Polycythaemia vera und Polycythaemia secundaria. Dtsch. med. Wschr. 14, (1967), 669-670.

(17) GAMBINO, S. R., SCHREIBER, H. The measurement and fractionation of bilirubin on autoanalyzer by the method of Jendrassik and Grof.

In: Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposia 1964.

(18) GIOVANELLO, T. J., DI BENEDETTO, G., PALMER, D. W., PETERS JR., T. Fully automated method for the determination of serum iron and total iron-binding capacity. In: Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposia 1967.

(19) HEILMEYER, L. Die sideroachrestischen Anämien. Folia haematol. NF 6, (1961), 9-18.

(20) HEILMEYER, L. Die Hypochromanämien. In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II/2, Berlin: Springer 1970.

(21) HENNEMANN, H. H. Symptomatische Anämien bei verschiedenen Erkrankungen. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Stuttgart: Thieme 1977

(22) KALTWASSER, J. P., WERNER, E. BECKER, HJ. Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie. Dtsch. med. Wschr. 102, (1977), 1150-1155.

(23) KLEE, G. G., FAIRBANKS, V. F., PIERRE, R. V., O'SULLIVAN, M. B. Routine Erythrocyte Measurements in Diagnosis of Irondeficiency Anemia and Thalassemia Minor. A. J. C. P. 66, (1976), 870-877.

(24) KUBANEK, B. Sekundäre Anämien bei Niereninsuffizienz, Tumor und Infektion. ZFA 11, (1977), 618-623.

(25) KUMAR, R. Mechanism of the Anemia of Chronic Infection. Indian J. Med. Res. 64, (1976), 1046-1056.

(26) LEE, G. R., BUM, H. F., WINTROBE, M. M. Anemia associated with chronic systemic disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edit., Kogakusha: Mc Graw-Hill 1977.

(27) LEE, G. F., WINTROBE, M. M., BUM, H. F. Iron-deficiency anemia and the sideroblastic anemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Eighth Edit., Kogakusha: Mc Graw-Hill 1977.

(28) MARTI, H. R. Hämoglobinopathien. Internist 6, (1966), 290-295.

(29) MERCK, E. Klinisches Labor. Darmstadt: Fa. Merck 1974.

(30) MIESCHER, P. A., JAVID, J., BRAVERMAN, A. Diagnose hämolytischer Anämien. Internist 6, (1966), 278-290.

(31) MOORE, C. V. Iron and hypochromic anemia. Prog. Food Nutr. Sci. 4, (1975), 245-262.

(32) OERTEL, J., GERHARTZ, H. Die Ferritinkonzentration im Serum bei verschiedenen Typen der Eisenmangelanämie. Dtsch. med. Wschr. 32, (1977), 1147-1155.

(33) PRIBILLA, W. Die hypochromen Anämien. ZFA 14, (1976), 713-722.

(34) RICK, W. Klinische Chemie und Mikroskopie. Berlin: Springer 1977.

(35) ROWLEY, P. T. The Diagnosis of Beta-Thalassemia Trait. Am. J. Hematol. 1, (1976), 129-137.

(36) STOOKEY, Ll. Ferro Zine - A new spectrophotometric reagent for iron. Anal. Chem. 42, (1970), 779-781.

(37) WALLER, H. D. Hypochrome Anämien. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Stuttgart: Thieme 1977.

(38) WILMS, K. und WALLER, H. D. Sideroachrestische Anämien. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Stuttgart: Thieme 1977.

8. Lebenslauf

Am 22. November 1953 wurde ich, Ulrike Voll, als Tochter des Eduard Knör und seiner Frau Margot in Sigmaringen geboren.

Ostern 1960	Eintritt in die Grundschule Jungnau/Sigmaringen
Ostern 1964	Wechsel auf das Mädchengymnasium Liebfrauenschule in Sigmaringen
Sommer 1972	Abitur
WS 72/73	Immatrikulation an der Universität Tübingen für das Fach Biologie
SS 73	Studienfachwechsel zum Fachbereich Humanmedizin
25.08.1975	Ärztliche Vorprüfung
31.08.1976	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 78/79	Exmatrikulation an der Universität Tübingen Immatrikulation an der Universität Bonn
15.03.1979	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07.10.1980	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, schriftlicher Teil
21.10.1980	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, mündlicher Teil
02.12.1980	Anerkennung der Ärztlichen Approbation

-

1977 heiratete ich Dr. med. Uwe Voll und gebar 1980 unseren Sohn Oliver. Zur Zeit bin ich nur gelegentlich im ärztlichen Beruf tätig.